
Adembenemende contacten... ...een holle boom in Oeganda

Een groep jonge reizigers komt ziek terug van een studiereis naar Oeganda. Aangezien ze afkomstig zijn uit allerlei landen worden ze na thuiskomst in ziekenhuizen verspreid over de wereld opgenomen. Aanvankelijk wordt bij velen van hen aan tuberculose gedacht. Echter via intensief onderling gebruik van sociale media door deze zieke studenten worden bij herhaling differentiaal diagnostische 'dwalingen' van een aantal behandelend specialisten gecorrigeerd. Alles blijkt uiteindelijk te herleiden tot een letterlijk adembenemende grote holle boom. Voor één van de twee Nederlandse studenten uit de groep blijkt achteraf haar stevige postuur in haar voordeel...

DOOR JEROEN VERHEUL, LONGARTS

Een 26-jarige biologiestudent aan de Wageningen Universiteit maakt in 2012 herhaaldelijk studiereizen naar Afrika. Tijdens zijn laatste reis naar Oeganda, waar hij deze keer anderhalve maand verblijft, wordt hij een week voor zijn terugkeer naar Nederland ziek. Hij heeft hoge piekende koorts, algehele malaise klachten, gewrichtspijn, en last van een droge hoest. Toenemend heeft hij zowel in rust als bij inspanning het gevoel te weinig lucht te krijgen. Tevens heeft hij diarree en last van fors zweten, maar geen evident nachtzweten. Hij heeft geen relevante medische voor-

geschiedenis en is niet immuungecompromiteerd. In Oeganda wordt aan malaria gedacht waarop gestart wordt met proguanil waarop hij klinisch verbetert.

Een aantal dagen na terugkomst in Nederland gaat hij klinisch achteruit en meldt zich in het ziekenhuis. Hij heeft op dat moment last van een niet productieve hoest met progressieve dyspnoe en de nacht voor opname het gevoel te stikken. Tevens klaagt hij over verminderde eetlust, algehele malaise en zwakte in de benen. Hij rookt sporadisch, drinkt geen alcohol en gebruikt geen drugs. Vanwege zijn vele reizen naar Afrika was hij middels vaccinatie adequaat beschermd tegen gele koorts, hepatitis A en B, cholera, tyfus, meningitis en rabies. Bij lichamelijk onderzoek

Jeroen (A.J.) Verheul studeerde geneeskunde in Nijmegen, waarna hij onderzoek verrichtte naar de diafragma-functie bij mens en dier (in Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen en de Mayo Clinics in Rochester, Minnesota te Amerika). Vervolgens heeft hij zijn opleiding tot longarts in het Universitair Medisch Centrum te Utrecht en het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein gedaan. Sinds 2009 is hij als longarts werkzaam in Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede. Zijn aandachtsgebieden zijn obstructieve long-ziekten (als astma en COPD), interstitiële longaandoeningen, neuromusculaire aandoeningen, en E-health. email: verheulj@zgv.nl.



wordt een slanke atletische maar toch zieke patiënt gezien met wat purpura op de thorax. Bij auscultatie zijn beiderzijds basaal crepitations hoorbaar. Laboratoriumonderzoek bij binnenkomst laat ondanks hyperventilatie een milde hypoxie zien: pCO₂ 3.9 kPa; pO₂ 9.0 kPa; O₂-saturatie 94 %; Hb 9.4 mmol/l; Leukocyten 8.8x10⁹/l; Trombocyten 316x10⁹/l; Gamma GT 213 IU/l; Alkalische fosfatase 203 IU/l; ASAT 78 IU/l; ALAT 103 IU/l; en CRP 221 mg/l. Tevens wordt aanvullende infectiediagnostiek ingezet, zowel op serum als urine. Ook wordt een Mantoux gezet en wordt 3 x een dikke druppel onderzoek verricht op malaria.

De thoraxfoto toont een uitgebreid diffuus interstitieel beeld zien met een miliair karakter zonder aanwijzingen voor vergrote hilusklieren (zie figuur 1).

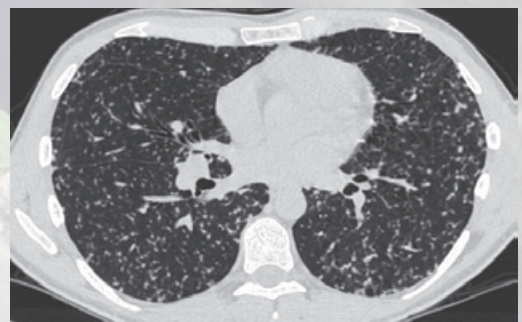


Figuur 1. Röntgenfoto van de thorax toont een diffuus interstitieel beeld. Status na claviculafractuur links welke goed geconsolideerd is.

Patiënt wordt opgenomen op de afdeling longziekten i.v.m. een druk miliair longbeeld en hypoxie met O₂-behoefte. Mede op basis van de thorax foto en het feit dat patiënt herhaaldelijk in Afrika is geweest, wordt gedacht aan een miliaire tuberculose. Er wordt een bronchoscopie verricht waarbij kweken worden afgenomen, aansluitend wordt gestart met tuberculostatica.

De aanvullende uitslagen zijn dikke druppel preparaat: 3 keer negatief, Mantoux: negatief, Quantiferon test: negatief, HIV-test: negatief, Mycoplasma serologie: negatief, en een beenmergbipt zonder aanwijzingen voor tuberculose.

Onder het ingestelde beleid knapt patiënt niet op, gaat achteruit en dreigt verder respiratoir insufficiënt te worden. Mede gezien de toenemende O₂ behoefte wordt de differentiaal diagnose uitgebreid en een HRCT scan van de longen gemaakt (figuur 2) om het longbeeld beter in kaart te kunnen brengen. Hierbij wordt een bilateraal uitgebreid miliair longbeeld gezien zonder aanwijzingen voor vergrote klieren.



Figuur 2. HRCT thorax. Er zijn talrijke kleine noduli zichtbaar in beide longen met een diffuus verspreid patroon, zowel intraparenchymateus als perifeer tegen de pleurabladen aan. Er zijn geen tekenen van matglasverdichtingen of bronchiëctasieën. Geen pleuravocht.

Onder verdenking van een paradoxale reactie op tuberculostatica bij een actieve tuberculose infectie, wordt na overleg met een TBC consulent kortdurend 50 mg 1xdd steroïden gegeven. Uiteindelijk knapt patiënt wat op, echter de diagnose TBC wordt niet bevestigd, ondanks uitgebreid onderzoek.

Patiënt knapt wat op, wat hem in staat stelt contact op te nemen met zijn studiegenoten over de hele wereld. Al snel wordt uit veelvuldig onderling e-mail- en SMS-contact van de internationale studentengroep duidelijk dat een groot deel van de groep studenten ook ziek is geworden. Juist diegenen die het Kibale National Forest hebben bezocht hebben vergelijkbare klachten. De ernstig zieken zijn bij terugkomst in hun thuisland in verschillende ziekenhuizen verspreid over de wereld opgenomen. Opvallend is dat diegenen die in een grote holle boom zijn geklommen om grondmonsters te nemen, de meest ernstige ziekteverschijnselen vertonen. Deze boom werd bewoond door honderden vleermuizen.

In de differentiaal diagnose wordt mede op basis van berichten over mogelijk contact met (inhalatie van) vleermuizen uitwerpselen, maar ook de thorax foto en het niet opknappen op tuberculostatica aan histoplasmose gedacht. Histoplasma serologie blijkt bij patiënt zwak positief evenals het histoplasma antigeen in de urine. Aangezien ook in andere ziekenhuizen erg zieke groepsleden opgenomen waren, heeft patiënt middels e-mail en SMS de rest van de groep op de hoogte gebracht van de alternatieve diagnose. Daaruit bleek dat hij de eerste patiënt was met serologisch bewezen Histoplasma infectie.

Vanwege het feit dat patiënt toch forse afwijkingen blijft houden op de thoraxfoto met een zeer marginale inspanningstolerantie, wordt besloten te starten met anti-schimmelmedicatie: 2 maal per dag 100 mg Itraconazol suspensie (na initiële start met 3 maal per dag 100 mg) oraal.

Onder deze therapie knapt patiënt zienderogen op, waarbij ook de thoraxfoto duidelijk afname van de afwijkingen laat zien (zie figuur 3).



Figuur 3. De versterkte interstitiële tekening is in vergelijking met vorige opname duidelijk afgenomen (zie figuur 1). Het beeld is genoeg genormaliseerd.

Rol sociale media

Ondertussen heeft een tweede Nederlandse studente, lid van dezelfde groep, contact met onze patiënt. Zij bevindt zich op dat moment in Kenia, Nairobi. Ook zij voelt zich niet lekker, heeft koorts en een niet productieve hoest. Echt kortademig is zij niet. Vanwege deze klachten bezoekt zij de polikliniek infectieziekten van een ziekenhuis in Nairobi. Een thoraxfoto en CT scan tonen ook bij haar een fijnvlekkig miliair longbeeld. De behandelend arts ter plaatse stelt, ondanks het feit dat patiënte melding maakt van de Histoplasma infectie bij haar studie- en reisgenoot, dat het hier om miliaire TBC moet gaan. Behandeling met tuberculostatica wordt gestart.

Inmiddels ontving ik via de in Ede opgenomen patiënt het e-mailadres van de tweede patiënte in Nairobi. Zo was ik in staat haar per e-mail uitnodigen voor een af-

spraak op de longpoli voor verdere analyse. Tevens wordt per e-mail besloten de tuberculostatica te staken. Enkele weken later beëindigt patiënte haar studiereis, waarna zij op de poli wordt gezien. Haar klachten zijn dan al duidelijk minder, ze heeft nog wat last van kriebelhoest en conditieverlies. Zij is al met al 15 kg afgevallen. Patiënte vertelt dat ze net als de anderen in de boom heeft proberen te klimmen, maar het is haar net als een paar andere studenten niet gelukt om door de smalle spleet in de boom naar binnen te klauteren. Daarom heeft ze in de buurt van de boom wat foto's genomen (figuur 4).



Figuur 4. Groep studenten bezoekt een 'adembenemende' holle boom in het Kibale National Forest in Oeganda.

Bij lichamelijk onderzoek wordt een adipeuze patiënte gezien van 1.75m en 91kg. Lichamelijk onderzoek levert geen bijzonderheden op. Laboratorium onderzoek toont een normaal bloedbeeld met lage infectie parameters, een negatieve Quantiferon, maar wel positieve Histoplasma serologie, met een negatief urine Histoplasma antigeen. De thorax foto toonde in Nederland vrijwel normalisatie van het bilaterale longbeeld.

Zowel in Nederland als ook internationaal is melding gemaakt van deze clustering van patiënten, waarbij ook weer via nieuwe media zoals online e-alerts op webpagina's een internationale waarschuwing is uitgevaardigd.

Lot andere deelnemers aan de studiereis

Tijdens het Europese congres van Klinische Microbiologie en Infectieziekten begin april in Londen dit jaar werd een aantal andere casussen gepresenteerd door artsen uit Liverpool, Cambridge en Dublin. Zij beschreven onder andere een 22-jarige studente, die ziek was teruggekeerd naar Liverpool van een reis naar Oeganda. Ze was daar op studiereis en heeft daar insecten, apen en vleermuizen bestudeerd. Ze had koorts, een griepachtig beeld, was kortademig, had last van een verminderde inspanningstolerantie, droge hoest en pijn op de borst. Op de thoraxfoto was een diffuus miliair beeld te zien. Toen ze terugkwam naar Engeland had ze nog steeds klachten. Aanvullend onderzoek toonde een hypoxie (saturatie 93%) en de afwijkingen op de thoraxfoto waren nog steeds aanwezig. Hisyoplasma serologie was positief. Ze herstelde geleidelijk zonder anti-schimmelmedicatie. Inmiddels was bekend dat sommige van haar collega's een vergelijkbaar beeld hadden ontwikkeld, nadat ze het regenwoud hadden bezocht. Met behulp van de sociale media was men in staat contact te leggen en de bevindingen uit te wisselen. In Cambridge (Engeland) werd een ernstig zieke medereiziger opgenomen op de afdeling intensive care en anti-schimmel medicatie gestart. Een 23-jarige vrouw was inmiddels opgenomen in Dublin (Ierland) met mildere symptomen. Van de 24 studenten, die deelnamen aan het project in Oeganda, ontwikkelden uiteindelijk 13 studenten uit 10 verschillende landen respiratoire symptomen. Bij acht hiervan werd uiteindelijk de diagnose pulmonale Histoplasmose gesteld. De patiënten hierboven beschreven, gezien in ZGV Ede, behoorden daar ook toe. De andere vijf waren niet in het land van afkomst toen ze voor het eerst symptomen ontwikkelden en hulp nodig hadden. Twee van hen waren toen in Kenya, de anderen in Oeganda, Indonesië en Canada, respectievelijk. Bij tenminste zes patiënten werd aanvankelijk gedacht aan miliaire tuberculose en twee werden behandeld met tuberculostatica.

Histoplasmose

Histoplasmose is een infectie veroorzaakt door de schimmel *Histoplasma capsulatum* welke voornamelijk in de longen voorkomt, maar zich soms door het gehele lichaam kan verspreiden. Histoplasmose komt over de hele wereld voor, maar is endemisch in het centrale en oostelijke deel van de Verenigde Staten en Afrika. De sporen kunnen verscheidene jaren overleven in vochtige grond, vooral als deze vermengd is met uitwerpselen van vogels of vleermuizen. In grotten waar veel vleermuizen huizen komt de schimmel vooral voor, en veel mensen zijn in dergelijke grotten (soms ernstig) besmet geraakt. Ook in de mest van de vaak in grote groepen samscholende spreeuwen komt *Histoplasma* veel voor. De sporen van *Histoplasma* komen ook voor in aarde en soms ook in GFT-containers. Boeren en anderen die met aarde werken, hebben het grootste risico de sporen in te ademen. Bij schatgravers is het ook beschreven door het omwoelen van grond voor het nemen van monsters. In Nederland zijn gevallen van Histoplasmose zeldzaam.

Besmetting treedt meestal op door het inademen van sporen, vooral uit stof van gedroogde vleermuizen- of vogelmest. Na 3 tot 17 dagen kan een griepachtig ziektebeeld optreden met onwel voelen, pijn in de borstkas en een al dan niet droog hoestje. De ziekte kan ernstige vormen aannemen wanneer grote aantallen sporen worden ingeademd. Mensen die immuungecompromitteerd zijn hebben bij verblijf in risicogebieden een grotere kans histoplasmose op te lopen, vooral de gedissemineerde vorm (de vorm die zich door het gehele lichaam verspreidt). Bij de beschreven patiënten is dit waarschijnlijk ook het geval is geweest. Het is namelijk uitzonderlijk dat immuun competente jonge mensen een dergelijk beloop van Histoplasmose vertonen. Het verblijf in of nabij de boom zal hebben geleid tot inhalatie van veel sporen. Door de hoge load aan *Histoplasma capsulatum* is het ziektebeeld zo ernstig verlopen bij deze groep mensen. Soms is er een karakteristiek röntgenbeeld. Meestal wordt

de infectie vanzelf overwonnen. Indien nodig, wordt de behandeling met fungistatica zoals itraconazol of amfotericine B gestart. Als de infectie zich uitbreidt loopt dit meestal fataal af tenzij er tijdig wordt gestart met adequate behandeling. Een doorgemaakte infectie geeft een zekere immuniteit tegen herinfectie.

Voor de praktijk

Uitbraak van Histoplasmose bij reizigers is ongevoelbaar, met name in Afrika, maar een verdachte bron is meestal wel aanwijsbaar. De besmetting in dit geval heeft hoogst waarschijnlijk plaatsgevonden tijdens het betreden van een holle boom waar vleermuizen huisden. Dit was de op twee na grootste boom van het woud en erg populair om in te klimmen en voor het maken van foto's. Het is goed Histoplasmose op te nemen in de differentiaal diagnose bij teruggekeerde reizigers met een miliair beeld op de thoraxfoto en risicofactoren met kans op blootstelling. On-line e-alerts (ProMED-mail) en de steeds groeiende mogelijkheden van sociale media zijn een zeer waardevolle aanvulling bij het vaststellen van dergelijke uitbraken en starten van adequate begeleiding.

Dankwoord

Ik wil in het bijzonder Dr. Ries (M.A.) Schouten, arts-microbioloog Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede met als speciale aandachtsgebieden tropische (infectie) ziekten en reizigersgeneeskunde, tevens lid van het ild care team ZGV, bedanken. Hij is nauw betrokken geweest bij de diagnostiek en het tot stand komen van dit artikel.

Link internationale waarschuwing: Pro-MED

http://www.promedmail.org/?p=2400:1001:3789448904668502::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1011,81467